

Эндогенные ингибиторы синтеза оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией

Стафеев А.Н.¹, Логвиненко Н.И.¹, Терешков П.П.², Мельник А.В.³, Астраков С.В.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» (Новосибирск)

Endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis in patients with bronchial asthma associated with arterial hypertension

Stafeev A.N.¹, Logvinenko N.I.¹, Tereshkov P.P.², Melnik A.V.³, Astrakov S.V.³

¹Novosibirsk State Medical University

²Chita State Medical Academy

³City Clinical Hospital No. 25 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

С целью изучения уровня эндогенных ингибиторов оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) обследовали 288 пациентов: 96 — с БА, 96 — с АГ и 96 — с БА + АГ. Асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA), N-монометил L-аргинин (NMMA) и L-аргинин определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, суммарный оксид азота — фотометрическим методом. Выявлено, что коморбидное течение бронхиальной астмы и артериальной гипертензии характеризуется достоверным увеличением сывороточных концентраций ADMA, SDMA и NMMA, имеющих достоверные корреляционные связи с уровнем оксида азота крови. Снижение концентрации эндогенных ингибиторов оксида азота в данной когорте больных может представлять перспективную фармакологическую задачу.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная гипертензия, оксид азота, ADMA, NMMA, SDMA, коморбидность.

ABSTRACT

288 patients were examined to study the level of endogenous inhibitors of nitric oxide in patients with bronchial asthma (BA) associated with arterial hypertension (AH): 96 patients — with BA, 96 patients — with AH and 96 patients — with BA + AH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), N-monomethyl L-arginine (NMMA) and L-arginine determined by method of high-performance liquid chromatography, total nitric oxide — by photometric method. It is revealed that the comorbid course of bronchial asthma and arterial hypertension is characterized by a significant increase in serum concentration of ADMA, SDMA and NMMA having significant correlation with blood nitric oxide level. Decrease in concentration of endogenous inhibitors of nitric oxide in this cohort of patients can represent a perspective pharmacological task.

Keywords: bronchial asthma, arterial hypertension, nitric oxide, ADMA, NMMA, SDMA, comorbidity.

Поступила 12.12.2019
Принята 21.01.2020

*Автор, ответственный за переписку
Стафеев Александр Николаевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: alek-stafeev@yandex.ru

Received 12.12.2019
Accepted 21.01.2020

*Corresponding author
Stafeev Aleksandr Nikolayevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: alek-stafeev@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем современного здравоохранения — рост числа больных с бронхообструктивной патологией в целом и бронхиальной астмой (БА) в частности [1]. БА встречается среди всех возрастных категорий. При этом количество людей, страдающих бронхиальной астмой, в мире достигло уже 300 млн чел. и продолжает расти [2].

Другой серьезной проблемой здравоохранения является артериальная гипертензия (АГ). АГ — одна из основных причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний. АГ выступает в качестве предиктора атеросклеротического поражения сосудов, являясь при этом основной причиной острого нарушения мозгового кровообращения. По данным многочисленных скрининговых исследований, проведенных как в Российской Федерации, так и во многих других странах мира, гипертоническая болезнь признана пандемией, а ее распространенность в России достигает 39–40 % [3].

В настоящее время внимание исследователей все больше привлекается к проблеме коморбидности [4]. В современной медицинской практике достаточно часто встречается сочетанное течение бронхиальной астмы и артериальной гипертензии [2]. В частности, по данным ретроспективного исследования, проведенного нами у пациентов, госпитализированных по поводу бронхиальной астмы, наиболее распространенным среди коморбидных заболеваний являлась артериальная гипертензия (65,7 %).

Коморбидность сопровождается более выраженной эндотелиальной дисфункцией как универсальной реакцией организма на развитие патологических состояний. В то же время оксид азота (NO) является одной из ключевых молекул-маркеров дисфункции эндотелия [5–8]. Оксид азота принимает участие в целом ряде физиологических процессов [5]. Низкие сывороточные концентрации NO ассоциированы с атеросклерозом, нарушениями углеводного обмена, инфарктом миокарда, гипертонической болезнью и др. [5, 9–11].

Процесс синтеза NO представляет собой сложную цепочку окислительно-восстановительных реакций, с участием ряда кофакторов и коферментов. Субстратом для синтеза NO служит аминокислота L-аргинин, которая под действием синтаз оксида азота в присутствии тетрагидробиоптерина, никотинамидадениндинуклеотидфосфата, флавин-адениндинуклеотида превращается в L-цитруллин и молекулу NO.

INTRODUCTION

One of the urgent problems of modern health care is the growing number of patients with broncho-obstructive pathology in general and bronchial asthma (BA) in particular [1]. BA occurs among all age categories. Meanwhile, the number of people suffering from bronchial asthma in the world has already reached 300 million people and continues to grow [2].

Other major concern of public health is arterial hypertension (AH). AH is one of the leading causes of mortality from cardiovascular diseases. AH acts as a predictor of atherosclerotic vascular lesions, being a main cause of acute cerebrovascular accident. According to numerous screening studies conducted both in the Russian Federation and in many other countries of the world, hypertension is recognized as a pandemic, and its prevalence in Russia reaches 39–40% [3].

Nowadays the attention of researchers is increasingly drawn to the problem of comorbidity [4]. The associated course of bronchial asthma and arterial hypertension occurs rather often in modern medical practice [2]. In particular, according to our retrospective study of patients hospitalized for bronchial asthma, arterial hypertension was the most common among comorbid diseases (65.7%).

Comorbidity is followed by a more pronounced endothelial dysfunction as a universal reaction of the body to development of pathological conditions. At the same time, nitric oxide (NO) is one of the key molecular markers of endothelial dysfunction [5–8]. Nitric oxide takes part in number of physiological processes [5]. Low serum NO concentrations are associated with atherosclerosis, disturbances of carbohydrate metabolism, myocardial infarction, hypertension etc. [5, 9–11].

The process of NO synthesis is a complex chain of redox reactions, involving a number of cofactors and coenzymes. The substrate for NO synthesis is L-arginine amino acid which is converted into L-citrulline and NO molecule under the action of nitric oxide synthetases in the presence of tetrahydrobiopterine, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, flavine adenine dinucleotide. L-citrulline subsequently is reduced to L-arginine in the ornithine cycle. Enzyme NO synthetase in a human body is represented in 3 forms: neuronal (nNOS), inducible (iNOS) and endothelial (eNOS) [5, 12].

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis [5, 13, 14]. Formation of ADMA, N-monomethyl L-argi-

L-цитруллин впоследствии восстанавливается до L-аргинина в орнитинном цикле. Фермент NO-синтетаза в организме человека представлен 3 формами: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS) [5, 12].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) — это эндогенный ингибитор синтеза оксида азота [5, 13, 14]. Образование ADMA, N-монометила L-аргинина (NMMA) и симметричного диметиларгинина (SDMA) происходит в результате протеолиза белков, содержащих метилированный аргинин. Сначала под действием аргинин-метилтрансферазы типа 1 (PRMT-1) или метилтрансферазы типа 2 (PRMT-2) образуется NMMA. Затем из NMMA под действием PRMT-1 синтезируется молекула ADMA, а под действием PRMT-2 происходит образование SDMA. Наиболее изученным ингибитором NO-синтазы является ADMA, в то время как роль NMMA и SDMA к настоящему моменту изучена недостаточно, хотя по результатам некоторых исследований показана их взаимосвязь со снижением NO сыворотки [13–16].

ADMA по данным многочисленных исследований является фактором риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, лёгочной гипертензии, фибрилляции предсердий, инсульта, заболеваний периферических артерий, сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности [5, 13, 15–21]. Кроме того, при повышении концентрации ADMA и NMMA образуются активные формы кислорода, такие как супероксид анион и пероксинитрит, которые снижают биодоступность NO [13].

Несколько исследований продемонстрировали, что введение ADMA здоровым добровольцам приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистого сопротивления и артериального давления, а также к снижению сердечного выброса. У пациентов с бронхиальной астмой выявлены высокие концентрации ADMA, SDMA и низкие значения L-аргинина, что указывает на их важную роль в заболеваниях дыхательных путей вследствие метаболизма NO [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение уровня эндогенных ингибиторов оксида азота у больных бронхиальной астмой, коморбидной с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирска. Обследовано 288 чел., из которых сформировано три группы: пациенты с бронхи-

nine (NMMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) occurs as a result of proteolysis of the proteins containing methylated arginine. First, NMMA is formed under the influence of arginine-methyltransferase of type 1 (PRMT-1) or methyltransferase of type 2 (PRMT-2). Then the ADMA molecule is synthesized from NMMA under the influence of PRMT-1, and the formation of SDMA under the influence of PRMT-2 takes place. The most studied NO synthetase inhibitor is ADMA while the role of NMMA and SDMA today is studied insufficiently, though some researches have shown their relationship with a decrease in serum NO [13–16].

According to numerous studies, ADMA is a risk factor for arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, pulmonary hypertension, atrial fibrillation, stroke, diseases of peripheral arteries, diabetes mellitus and chronic heart failure [5, 13, 15–21]. Besides, increasing concentration of ADMA and NMMA produce active forms of oxygen, such as superoxide anion and peroxynitrite which reduce bioavailability NO [13].

Several studies have shown that administration of ADMA to healthy volunteers leads to endothelial dysfunction, increased vascular resistance and arterial blood pressure, as well as decreased cardiac output. ADMA, SDMA high concentrations and low values of L-arginine were revealed in patients with bronchial asthma, which indicates their important role in diseases of respiratory tract owing to NO metabolism [13].

AIM OF THE RESEARCH

Investigation of the level of nitric oxide endogenous inhibitors in patients with bronchial asthma comorbid with arterial hypertension.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on the basis of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 25. 288 persons were examined, of which three groups were formed: patients with bronchial asthma ($n = 96$), with arterial hypertension ($n = 96$), and with bronchial asthma comorbid with arterial hypertension ($n = 96$). Groups were comparable in age and gender. The average age ($Me \{ Q 25\%; Q 75\% \}$) of patients with bronchial asthma was 52.0 years {45; 61}; with arterial hypertension — 56.5 years {46.8; 61.0}; with comorbid pathology — 60 years {55.0; 63.0}.

Blood for research was collected in test tubes with a coagulation activator. The received material was centrifuged at 3000 rpm within

альной астмой ($n = 96$), с артериальной гипертензией ($n = 96$) и с их сочетанным течением ($n = 96$). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст ($Me \{Q 25 \%; Q 75 \%\}$) пациентов с бронхиальной астмой составил 52.0 года {45; 61}; с артериальной гипертензией — 56.5 года {46.8; 61.0}; с коморбидной патологией — 60 лет {55.0; 63.0}.

Кровь для исследований забиралась в пробирки с активатором свертывания. Полученный материал центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин, сыворотку помещали в пластиковые пробирки, немедленно замораживали и хранили при температуре -20°C . ADMA, SDMA и NMMA определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ осуществлялся на хроматографе Irica (Japan), с флуорометрическим детектором Hitachi MPF-4, использовали реактивы фирмы SIGMA.

Суммарный оксид азота (NO_x) определялся фотометрическим методом. Использовались реактивы фирмы R & D Systems. Метод основан на ферментном превращении нитрата в нитрит под действием нитратредуктазы.

Для статистического анализа полученных данных использовалась программа STATISTICA 12.5 (StatSoft). Вариационные ряды тестировались на нормальность с использованием критерия Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Полученные результаты были обработаны с помощью критериев Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни и рангового метода Спирмена. Описательная статистика представлена медианой (Me) с межквартильными интервалами { $Q 25 \%; Q 75 \%$ }. Достоверность различий оценивалась как статистически значимая при p менее 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования выявлены различия в сывороточных концентрациях ADMA. У пациентов с сочетанной патологией значения ADMA на 44–50 % выше, чем в группах АГ и БА. При этом достоверных различий между группами сравнения не выявлено (табл. 1). Кроме того, повышение уровня ADMA достоверно ассоциировано с курением (1.14 {0.9; 1.28} мкмоль/л против 1.04 {0.78; 1.33} ($p = 0.04$)) и сахарным диабетом (1.23 {1.01; 1.47} мкмоль/л против 1.05 {0.78; 1.25} мкмоль/л ($p = 0.0024$)). Не было выявлено достоверных различий в уровнях ADMA в зависимости от пола ($p = 0.84$), что согласуется с литературными данными [13, 15].

При анализе корреляционных взаимосвязей ранговым методом Спирмена выявлены взаимос-

15 min, serum was placed in plastic test tubes, immediately frozen and stored at a temperature of -20°C . ADMA, SDMA and NMMA were determined by high-performance liquid chromatography. The analysis was carried out on the Irica (Japan) chromatograph, with Hitachi MPF-4 fluorometric detector, using SIGMA reagents.

Total nitric oxide (NO_x) was determined by photometric method. R & D Systems reagents were used. The method is based on enzymatic conversion of nitrate into nitrite under the influence of nitrate reductase.

STATISTICA v. 12.5 (StatSoft) was used for statistical analysis of the obtained data. Variation series were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The received results were processed by means of the Kruskal-Wallis method, Mann-Whitney test and Spearman's rank correlation coefficient. Descriptive statistics is represented by a median (Me) with interquartile intervals { Q of 25%; Q 75%}. The significance of differences was estimated as statistically significant at p less than 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

Differences in ADMA serum concentrations were revealed during the study. In patients with comorbid pathology, ADMA value were 44–50% higher, than in the AH and BA groups. At the same time, no significant differences between groups of comparison were revealed (Table 1). Besides, an increase in the ADMA level is reliably associated with smoking (1.14 {0.9; 1.28} $\mu\text{mol/l}$ against 1.04 {0.78; 1.33} ($p = 0.04$)) and diabetes mellitus (1.23 {1.01; 1.47} $\mu\text{mol/l}$ against 1.05 {0.78; 1.25} $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0.0024$)). Significant differences in the ADMA levels were revealed depending on the gender ($p = 0.84$) which is consistent with the literature data [13, 15].

When analyzing the correlation relationships using the Spearman's rank correlation coefficient, we revealed relationships ($p < 0.05$) between the ADMA level (0.24), age, body mass index (0.20), glomerular filtration rate (GFR) according to CKD EPI (–0.25).

SDMA and NMMA should currently be referred as potential inhibitors of nitric oxide, as their influence on nitric oxide synthesis still remains to be investigated [5, 14]. Nevertheless, there are separate reports on the inhibiting properties of SDMA and NMMA, and more often these properties are associated with competitive interaction with ac-

вязи ($p < 0.05$) уровня ADMA с возрастом (+0.24), индексом массы тела (+0.20), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD EPI (–0.25).

SDMA и NMMA в настоящее время следует относить к потенциальным ингибиторам оксида азота, так как их влияние на синтез оксида азота еще предстоит изучить [5, 14]. Тем не менее отдельные сообщения об ингибирующих свойствах SDMA и NMMA уже есть, и чаще эти свойства связывают с конкурентным взаимодействием с активными центрами NO-синтетаз [13, 14]. Сложности в изучении роли SDMA и NMMA добавляет и то, что при их повышении чаще всего возрастают и концентрации ADMA [14].

В нашем исследовании в отношении SDMA прослеживается динамика, сходная с ADMA. Также отмечается его достоверное повышение в группе коморбидной патологии (см. табл. 1). С величиной скорости клубочковой фильтрации установлена очень слабая корреляционная взаимосвязь: -0.18 ($p < 0.05$). Не выявлено значимых изменений в зависимости от наличия сахарного диабета ($p = 0.12$), курения ($p = 0.09$) и пола ($p = 0.24$).

tive centers of NO synthetases [13, 14]. Difficulties in studying the role of SDMA and NMMA are also added by the fact that with an increase in their concentration, most often the ADMA concentrations increase as well [14].

SDMA dynamics similar to that of ADMA is observed in present study. Also its significant increase in group of comorbid pathology is registered (see Table 1). A very weak correlation relationship is established with the glomerular filtration rate: -0.18 ($p < 0.05$). No significant changes, depending on existence of diabetes mellitus ($p = 0.12$), smoking ($p = 0.09$) and gender, are revealed ($p = 0.24$).

Serum NMMA is represented by rather low concentrations. According to the results of our study, the significant difference between the studied groups was established. There is a very weak correlation with the ADMA level: 0.16 ($p < 0.05$). With increase in NMMA, no association with diabetes mellitus (DM) of type 2 ($p = 0.13$), gender ($p = 0.65$) and smoking ($p = 0.06$) was registered.

L-arginine is amino-acid substrate for NO synthesis. According to the results of comparison

Таблица 1. Уровни исследованных показателей, мкмоль/л
Table 1. Levels of the studied indicators, $\mu\text{mol/l}$

Показатель / Indicator	АГ / АН	БА / ВА	АГ + БА / АН + ВА
ADMA	0.92 {0.77; 1.125}	0.89 {0.77; 1.01}	1.34 {1.18; 1.48}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0001^*$ $p = 0.2473$
SDMA	0.76 {0.62; 0.93}	0.69 {0.59; 0.87}	0.92 {0.82; 1.04}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0009^*$ $p = 0.0830$
NMMA	0.29 {0.22; 0.35}	0.23 {0.18; 0.3}	0.34 {0.20; 0.49}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0039^*$ $p = 0.0038^*$
L-аргинин / L-arginine	40.2 {37.5; 43.0}	41.6 {37.3; 47.7}	41.85 {37.2; 45.7}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.8852$ $p = 0.0509$ $p = 0.0883$
Суммарный оксид азота / Total nitric oxide	22.5 {17.8; 27.3}	24.9 {20.1; 30.5}	19.65 {15.7; 23.15}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0833$ $p = 0.0941$

* Уровень значимости $p < 0.05$.
Significance level $p < 0.05$.

NMMA в сыворотке крови представлен достаточно низкими концентрациями. По результатам нашего исследования установлено достоверное различие между исследуемыми группами. Имеется очень слабая корреляционная связь с уровнем ADMA: $+0.16$ ($p < 0.05$). Не отмечено ассоциации сахарного диабета типа 2 ($p = 0.13$), пола ($p = 0.65$) и курения ($p = 0.06$) с повышением NMMA.

L-аргинин — аминокислотный субстрат для синтеза NO. По результатам сравнения концентрации L-аргинина в исследуемых группах достоверно не отличались, что говорит о том, что дефицит субстрата не являлся непосредственной причиной дефицита NO.

Уровень суммарного оксида азота достоверно снижен в группе коморбидной патологии (см. табл. 1). Кроме того, с дефицитом оксида азота ассоциированы сахарный диабет (19.5 мкмоль/л {16.1; 21.5} против 22.5 мкмоль/л {18.0; 28.3}) и курение 19.7 мкмоль/л {17.2; 25.1} против 23.1 мкмоль/л {18.4; 29.0}).

Выявлены достоверно значимые корреляционные связи между уровнями ADMA и SDMA, ADMA и ADMA, NMMA и NOx, SDMA и NOx (табл. 2).

В настоящее время известно, что высокие концентрации эндогенных ингибиторов оксида азота ассоциированы с неблагоприятными исходами. Предстоит определить, приводят ли сниженные уровни ADMA, SDMA и NMMA к уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний и улучшению их исхода [5, 13, 15, 21]. До сих пор большая часть наших знаний о потенциальных методах лечения, связанных со снижением ADMA, SDMA и NMMA при конкретных заболеваниях, основана на исследованиях на животных. Влияние уровней ADMA на различные звенья патогенеза требует дальнейших исследова-

of L-arginine concentrations in the studied groups did not differ significantly, which indicates that the substrate deficiency was not a direct cause of NO deficiency.

The level of total nitric oxide was significantly reduced in the group of comorbid pathology (see Table 1). Besides, diabetes mellitus (19.5 $\mu\text{mol/l}$ {16.1; 21.5} against 22.5 $\mu\text{mol/l}$ {18.0; 28.3}), and smoking (19.7 $\mu\text{mol/l}$ {17.2; 25.1} against 23.1 $\mu\text{mol/l}$ {18.4; 29.0}), are associated with the deficiency of nitric oxide.

Significant correlations between ADMA and SDMA, ADMA and ADMA, NMMA and NOx, SDMA and NOx levels were revealed (see Table 2).

Nowadays it is known that high concentrations of endogenous nitric oxide inhibitors are associated with adverse outcomes. It is to be determined whether decreased levels of ADMA, SDMA and NMMA reduce risk of cardiovascular diseases and improve their outcome [5, 13, 15, 21]. So far, much of the knowledge of potential methods of treatment, associated with decrease in ADMA, SDMA and NMMA in specific diseases, is based on animal studies. The effect of ADMA levels on different components of pathogenesis requires further research. Thus, further study of endogenous nitric oxide inhibitors is a promising region of interest.

CONCLUSION

The association of bronchial asthma with arterial hypertension leads to the NO-ADMA-NO system disorder, deficiency of nitric oxide and, as a consequence, more pronounced endothelial dysfunction compared to patients without comorbidity. In addition, SDMA and NMMA levels significantly increase, requiring further study. Taking into account the worse prognosis with an increase in ADMA, a reduction in the levels of endogenous

Таблица 2. Корреляционные связи между исследуемыми показателями

Table 2. Correlations between the studied indicators

Показатель Indicator	ADMA	SDMA	NMMA	L-аргинин L-arginine	NOx
ADMA	1.000	0.5985*	0.163263*	-0.037945	-0.331*
SDMA	0.598*	1.000	0.114421	-0.001628	-0.178*
NMMA	0.163*	0.114421	1.000	-0.023741	0.067
L-аргинин L-arginine	-0.038	-0.001628	-0.023741	1.0000	0.070
NOx	-0.331*	-0.178*	0.067	0.070	1.000

* Уровень значимости $p < 0.05$.

Significance level $p < 0.05$.

ний. Таким образом, дальнейшее изучение эндогенных ингибиторов оксида азота представляет собой перспективную область исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание бронхиальной астмы с артериальной гипертензией приводит к нарушению в системе NO — ADMA — NO, дефициту оксида азота и, как следствие, более выраженной эндотелиальной дисфункции в сравнении с больными без коморбидности. Кроме того, достоверно повышаются уровни SDMA и NMMA, что требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание худший прогноз при повышении ADMA, снижение уровней

nitric oxide inhibitors in this cohort of patients, may present a promising clinical-pharmacological objective.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

эндогенных ингибиторов оксида азота в данной когорте больных может представлять перспективную клинико-фармакологическую задачу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. URL: <http://www.ginasthma.com>. Дата обращения: 25.04.2020.
2. Шаханов А.В. Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью: Дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2017.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. 2006. № 4 (60). С. 45–50.
4. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Лечащий врач. 2013. № 8. С. 78.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
6. Лямина С.В., Ребров А.П., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертензией // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 6, № 3. С. 59–65.
7. Kumar R., Kohli S., Mishra A. et al. Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension // Am. J. Hypertens. 2015. Vol. 28 (2). P. 239–247. doi: 10.1093/ajh/hpu130.
8. Белозеров В.К., Рубанова М.П., Вебер В.Р. и др. Эндотелийзависимая вазодилатация и состояние стенки сонной артерии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 2. С. 16.
9. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можеева И.В., Гармаш О.Ю. Участие биохимических систем в патогенезе эндотелиальной дисфункции // Совр. проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 143.
10. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журн. 2018. № 4. С. 8–17.
11. Brinkmann S.J., de Boer M.C., Buij N., van Leeuwen P.A. Asymmetric dimethylarginine and critical ill-

REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Retrieved April 25, 2004 from <http://www.ginasthma.com>
2. Shahanov A.V. (2017). Clinical significance of polymorphism of NOS1 and NOS3 and nitric oxide genes in patients with bronchial asthma and hypertension: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Ryazan, 2017. In Russ.
3. Shalnova S.A., Balanova Y.A., Konstantinov V.V. (2006). Arterial hypertension: prevalence, awareness, administration of antihypertensive drugs and effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*, 4 (60), 45–50. In Russ.
4. Vertkin A.L., Scotnikov A.S. (2013). Comorbidity. *Attending Physician*, 8, 78. In Russ.
5. Kuznik B.I. (2010). *Cellular and Molecular Mechanisms of Regulation of Hemostasis in Norm and Pathology*. Express Publishing House: Chita. In Russ.
6. Lyamina S.V., Rebrov A.P., Lyamina N.P., Senchichin V.N. (2007). Diagnostic significant markers of endothelial dysfunction in patients of young age with arterial hypertension. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*, 6 (3), 59–65. In Russ.
7. Kumar R., Kohli S., Mishra A. et al. (2015). Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 28 (2), 239–247. doi: 10.1093/ajh/hpu130.
8. Belozеров V.K., Rubanova M.P., Weber V.R. et al. (2014). Endothelium-dependent vasodilation and carotid artery wall condition. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 13 (2), 16. In Russ.
9. Dzugkoyev S.G., Dzugkoyeva F.S., Margiyeva O.I., Mozhayeva I.V., Garmash O.Yu. (2019). The participation of biochemical systems in the pathogenesis of endothelial dysfunction. *Modern Science and Education*, 2, 143. In Russ.
10. Radaykina O.G., Vlasov A.P., Myshkina N.A. (2018). Role of endothelial dysfunction in the cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 4, 8–17.
11. Brinkmann S.J., de Boer M.C., Buijs N., van Leeuwen P.A. (2014). Asymmetric dimethylarginine and criti-

- ness// Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2014. Vol. 17. P. 90–97.
12. Leiper J., Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 43. P. 542–548.
 13. Tain Y.L., Hsu C.N. Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) // *Toxins (Basel)*. 2017. Vol. 9 (3). pii: E 92. doi: 10.3390/toxins9030092.
 14. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М., Шляхто Е.В., Лентц С.Р. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия*. 2008. Т. 14, № 4. С. 306–314.
 15. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Boeger S.M., Cooke J.P., Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function — A meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 21 (9). P. 2446–2451.
 16. Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W., Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (11): e0165811. doi: 10.1371/journal.pone.0165811.
 17. Jacobi J., Tsao P.S. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: Limits of variation or variation limits? A systematic review // *Am. J. Nephrol.* 2018. Vol. 28 (2). P. 224–237.
 18. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study // *Lancet*. 2011. Vol. 358 (9299). P. 2113–2117.
 19. Bode-Böger S.M., Scalera F., Ignarro L.J. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 114 (3). P. 295–306.
 20. Kielstein J.T., Veldink H., Martens-Lobenhoffer J. et al. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26 (1). P. 324–328.
 21. Liu X., Xu X., Shang R., Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease // *Nitric Oxide*. 2018. Vol. 78. P. 113–120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004.
 - cal illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 17, 90–97.
 12. Leiper J., Vallance P. (1999). Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.*, 43, 542–548.
 13. Tain Y.L., Hsu C.N. (2017). Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*, 9 (3), pii: E 92. doi: 10.3390/toxins9030092.
 14. Rodionov R.N., Blokhin I.O., Galagudza M.M., Shlyakhto E.V., Lentz S.R. (2008). The emerging role of asymmetric dimethylarginine in cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*, 14 (4), 306–314.
 15. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Boeger S.M., Cooke J.P., Fliser D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function — A meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21 (9), 2446–2451.
 16. Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W., Maas R. (2016). Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*, 11 (11): e0165811. doi: 10.1371/journal.pone.0165811.
 17. Jacobi J., Tsao P.S. (2008). Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: Limits of variation or variation limits? A systematic review. *Am. J. Nephrol.*, 28 (2), 224–237.
 18. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. et al. (2001). Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*, 358 (9299), 2113–2117.
 19. Bode-Böger S.M., Scalera F., Ignarro L.J. (2007). The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol. Ther.*, 114 (3), 295–306.
 20. Kielstein J.T., Veldink H., Martens-Lobenhoffer J. et al. (2011). SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 26 (1), 324–328.
 21. Liu X., Xu X., Shang R., Chen Y. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*, 78, 113–120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стафеев Александр Николаевич — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Логвиненко Надежда Ивановна — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Терешков Павел Петрович — канд. мед. наук, заведующий лабораторией Клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Мельник Алексей Владимирович — заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» (Новосибирск).

ABOUT THE AUTHORS

Stafeev Aleksandr Nikolayevich — Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Logvinenko Nadezhda Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Tereshkov Pavel Petrovich — Cand. Sci. (Med.), Head Clinical Laboratory, Chita State Medical Academy.

Melnik Aleksey Vladimirovich — Deputy Chief Doctor for Therapeutic Care, City Clinical Hospital No. 25 (Novosibirsk).

Astrakov Sergey Victorovich — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, City Clinical Hospital No. 25 (Novosibirsk).

Астраков Сергей Викторович — д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» (Новосибирск).

Образец цитирования: Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Терешков П.П., Мельник А.В., Астраков С.В. Эндогенные ингибиторы синтеза оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 89–97.

Citation example: Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Tereshkov P.P., Melnik A.V., Astrakov S.V. (2020). Endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis in patients with bronchial asthma associated with arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 89–97.

